

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE
SERVICE
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 966.176

N° 3.533 M

Classification internationale : A 61 k // C 07 c

Médicament pour le traitement des intoxications ammoniacales à base d' α -cétoglutarate de L (+) ornithine.

Société dite : LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS, SOCIÉTÉ ANONYME résidant en France (Seine).

Demandé le 5 mars 1964, à 14^h 14^m, à Paris.

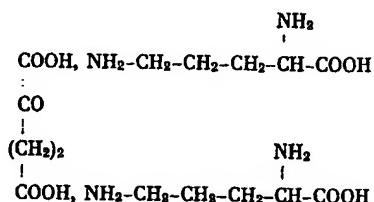
Délivré par arrêté du 13 septembre 1965.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 42 du 18 octobre 1965.*)

La présente invention a pour objet un médicament pour le traitement des intoxications ammoniacales, remarquable notamment en ce qu'il contient, à titre de principe actif, de l' α -cétoglutarate neutre de L(+) ornithine.

L' α -cétoglutarate neutre de L(+) ornithine, appelé dans la suite plus simplement α -cétoglutarate de L(+) ornithine, est un composé chimique nouveau résultant de la salification d'une molécule d'acide α -cétoglutarique et de deux molécules de L(+) ornithine.

Il répond ainsi à la formule développée :



et à la formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_9$ (PM = 410,4).

L' α -cétoglutarate de L(+) ornithine se présente sous forme d'une poudre microcristalline, blanche ou légèrement jaune, peu hygroscopique. Il est décomposé par la chaleur dès 120 °C. Il se dissout facilement dans l'eau. Le pH de la solution obtenue est voisin de la neutralité. Son pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25}$ est de + 7° (C = 2 % dans l'eau à pH 7,3).

L' α -cétoglutarate de L(+) ornithine peut être préparé par réaction de l'acide α -cétoglutarique sur la L(+) ornithine ou par double décomposition entre un sel d'acide α -cétoglutarique et un sel de L(+) ornithine. Dans les deux cas, la réaction est opérée en milieu aqueux en utilisant avantageusement des quantités sensiblement stoechiométriques des réactifs. On donnera ci-dessous un exemple de préparation de l' α -cétoglutarate de L(+) ornithine selon chacun de ces modes opératoires.

Exemple 1. — A une solution de 8,47 g (0,058 mol.)

d'acide α -cétoglutarique dans 50 ml d'eau sont ajoutés sous agitation et en refroidissant 15,3 g (0,116 mol.) de L(+) ornithine base dissoute dans 55 ml d'eau. La solution des deux constituants est concentrée à siccité et le résidu cristallin obtenu, après broyage et lavage avec de l'éthanol anhydre, est extrait en continu par de l'éther dans un appareil de Soxhlet, puis séché sous pression réduite. Le rendement est quantitatif (23,77 g).

Exemple 2. — On ajoute une solution de 2,3 g (0,010 mol.) de sulfate de L(+) ornithine dans 100 ml d'eau, à une suspension agitée de 2,81 g (0,010 mol.) d' α -cétoglutarate de baryum dans 100 ml d'eau. Après filtration du sulfate de baryum formé et concentration à siccité du filtrat, le résidu cristallin est traité comme précédemment par l'éthanol et l'éther anhydre. Le rendement est quantitatif (4,1 g).

Il a été découvert selon l'invention que l' α -cétoglutarate de L(+) ornithine présente un grand intérêt thérapeutique dans le traitement des intoxications ammoniacales, c'est-à-dire des hyperammoniéries dues le plus souvent à une insuffisance hépatique se traduisant par la perturbation de la détoxication de l'ammoniaque dans le foie. On sait que ces intoxications, dans les cas les plus graves, peuvent aboutir à un coma hépatique souvent mortel.

L'action de l' α -cétoglutarate de L(+) ornithine se traduit par l'exaltation de l'uréogénèse, l'apport de substrats fixateurs d'ammoniaque (la L(+)) ornithine étant le substrat capable de la plus grande fixation d'ammoniaque par molécule) et un apport énergétique spécifique.

Si l'acide α -cétoglutarique d'une part (sous forme de sel, en particulier de calcium), la L(+) ornithine d'autre part (sous forme de chlorhydrate), ont déjà été, isolément, préconisés ou utilisés en thérapeutique dans le traitement des hyperammoniéries, l' α -cétoglutarate de L(+) ornithine présente une

supériorité marquée par rapport à chacun des composés qui entrent dans sa constitution.

C'est ainsi que l'acide α -cétoglutarique contenu dans l' α -cétoglutarate de L (+) ornithine est capable, dans l'organisme, de fixer une molécule d' NH_3 en se transformant en acide glutamique. Il concourt ainsi à la détoxication ammoniacale assurée par la L (+) ornithine.

Les réactions endothermiques de l'uréogénèse sont énergétiquement couplées avec le cycle tricarboxylique de Krebs dont l'acide α -cétoglutarique constitue un chaînon indispensable.

L' α -cétoglutarate de L (+) ornithine a une action plus puissante que la somme des actions des deux composés qui entrent dans sa constitution. Il y a ainsi synergie d'action entre les constituants combinés chimiquement entre eux sous forme d'un composé unique, ainsi que l'a confirmé l'expérimentation pharmacologique rapportée ci-dessous.

Enfin, les solutions d' α -cétoglutarate de L (+) ornithine ont un pH très voisin de 7, ce qui constitue pour les injections thérapeutiques, un avantage important sur les solutions de chlorhydrate d'ornithine, dont le pH est de 3,5 à 4.

L'expérimentation pharmacologique a été conduite de la façon suivante :

On détermine la protection assurée contre l'intoxication aiguë par le chlorure d'ammonium par divers sels de L (+) ornithine. On opère avec des doses de L (+) ornithine dans la proportion de 1 molécule-gramme de L (+) ornithine pour 2 molécules-gramme d'ammoniaque, cette proportion étant en effet celle qui a été mise en évidence dans la biosynthèse de l'urée.

La technique est la suivante :

Les sels de L (+) ornithine utilisés au cours de ces essais ont été administrés trente minutes avant le chlorure d'ammonium par voie intrapéritonéale à des souris Swiss, pesant 20 à 25 g (lot de 20 animaux).

Le pourcentage de mortalité a été noté d'heure en heure. Il atteint sa valeur définitive deux heures après l'injection du CINH_4 .

Les DL_{50} ont été calculées par la méthode des probits à partir de doses en progression géométrique de CINH_4 (et par conséquent d'ornithine).

Les résultats obtenus sont les suivants :

	DL_{50}	Augmentation de la DL_{50}
	mg/kg	%
$\text{CINH}_4 \dots \dots \dots$	550	"
$\text{CINH}_4 + \text{chlorhydrate de L (+) ornithine} \dots \dots \dots$	840	+ 53
$\text{CINH}_4 + \alpha\text{-cétoglutarate de L (+) ornithine} \dots \dots \dots$	1 010	+ 84

La DL_{50} du CINH_4 par voie intrapéritonéale est de 550 mg/kg.

Après traitement par les sels de L (+) ornithine, on constate une diminution de la toxicité consécutive à l'injection du CINH_4 qui est objectivée par une augmentation de la DL_{50} du CINH_4 .

Les résultats figurent dans le tableau ci-dessus : On a également constaté que :

1° l' α -cétoglutarate de sodium à doses correspondantes ne modifie pas la toxicité du CINH_4 ;

2° Le citrate de L (+) ornithine a une activité identique à celle du chlorhydrate.

Ces résultats montrent la grande efficacité dans le traitement des intoxications ammoniacales de l' α -cétoglutarate de L (+) ornithine. Ils montrent également la potentialisation de l'action détoxifiante de la L (+) ornithine lorsque cette base est salifiée par l'acide α -cétoglutarique. En effet, l'augmentation de la DL_{50} du CINH_4 en présence de détoxi- fiants passe de 53 % à 84 % lorsqu'on substitue au chlorhydrate de L (+) ornithine l' α -cétoglutarate de L (+) ornithine, alors que l'acide α -cétoglu- tarique est lui-même sans action sur cette DL_{50} .

Compte tenu de ce qui précède, les indications de l' α -cétoglutarate de L (+) ornithine sont les intoxications ammoniacales et les états d'hyperammoniémie. Dans ces indications, l' α -cétoglu- tarate de L (+) ornithine peut être utilisé, entre autres, sous forme de :

Poudre lyophilisée, en flacons stériles (1 ou 2 g par flacon) à dissoudre dans un sérum salin ou glucosé, pour perfusion veineuse;

Ampoules de solution injectable à 1 à 10 %;

Ampoules buvables contenant 0,10 g à 0,50 g de sel;

Comprimés contenant 0,10 g à 0,50 g de sel, avec les excipients usuels.

Les doses usuelles s'étendent de 0,50 à 6 g par jour environ. Dans certains cas, elles peuvent atteindre 20 g par jour.

Pour illustrer complémentairement l'efficacité du présent médicament, on rapportera les résultats obtenus cliniquement dans cinq cas de coma hépatique, les malades étant en état d'hyperammoniémie relative confirmée comme le montrent les valeurs suivantes :

Obs. 1. Cirrhose ascitique : 1,20 mg/l.

Obs. 2. Cirrhose ascitique : 0,96 mg/l.

Obs. 3. Cirrhose ascitique : 1,40 mg/l.

Obs. 4. Cirrhose anascitique : 1,00 mg/l.

Obs. 5. Précirrhose : 1,75 mg/l.

Ces cinq malades (quatre hommes et une femme) dont l'âge évoluait entre 44 et 56 ans, présentaient, à des degrés différents, la plupart des signes cliniques habituels de la neuro-toxicose hépatique aiguë : céphalée suivie dans deux cas. (Obs. 4 et 5) d'état confusionnel avec opposition accompagné de contractures, ou (Obs. 1, 2, 3) d'angoisse puis de

torpeur avec obnubilation, tremblements amples et désordonnés dits « flapping tremor » et même (Obs. 2) d'un syndrome pseudo-méninxé.

Dans deux cas (Obs. 1 et 3), l'état neuro-toxique avait été déclenché par une hémorragie digestive d'importance moyenne. Chez le malade n° 5, un épisode d'infection intestinale aiguë paraissait être à l'origine des accidents, tandis que les deux autres malades semblaient eux-mêmes responsables de l'apparition des leurs par erreurs prononcées de régime.

Aucun d'entre eux n'avait subi d'intervention chirurgicale de dérivation porto-cave.

La thérapeutique appliquée a été la suivante :

A. Traitements particuliers :

a. Les malades 1 et 3 ont reçu un goutte-à-goutte rectal glycériné à 10 % pour évacuation du sang épanché dans l'intestin;

b. Le malade 5 a reçu 2 comprimés de Néomycine 4 fois par jour pendant trois jours consécutifs.

Aucun des 5 sujets n'a reçu de dérivés cortisoniques, ni d'acide glutamique, ni d'arginine ni de perfusions de sang frais.

B. Traitement général commun :

Les cinq malades ont reçu outre l' α -cétooglutarate de L (+) ornithine, un traitement standard avec vitamines B1, B2, C et K1 et extraits hépatiques injectables.

C. Traitement par l' α -cétooglutarate de L (+) ornithine.

Le produit était présenté en flacons de poudre lyophilisée, stérile, de 2 g par flacon.

1^o Dès l'ammoniémie connue, le premier contenu d'un flacon, dissous dans 50 cm³ de serum glucosé à 50 % était passé en intraveineuse rapide;

2^o Le contenu du 2^e flacon, dissous dans 200 cm³ à 500 cm³ de serum glucosé à 50 % (selon les besoins du malade en apport hydrique) était passé ensuite en perfusion veineuse lente (40 gouttes/minute).

Le dosage de l'ammoniémie était refait une demi-heure après l'arrêt de la perfusion.

Étant donné la gravité de leur état, les malades 1, 3 et 5 ont reçu, en outre, 5 unités d'insuline qui ont été injectées dans le tuyau assurant la perfusion de la solution, une demi-heure après la mise en route de l'opération.

Outre le contrôle clinique habituel en de tels cas et les dosages de l'ammoniémie avant et après traitements rapportés, on a mesuré chaque fois la réserve alcaline, la natrémie, la kaliémie et la glycémie.

Les résultats ont été les suivants :

a. Bons résultats : les malades 1, 2 et 5 manifestèrent tous trois une reprise de conscience très nette dès la fin de la perfusion ou dans les heures qui suivirent et cette amélioration se maintint et

s'affirma progressivement dans les jours qui suivirent.

Une demi-heure après la fin de la perfusion, les taux d'ammoniémie retrouvés étaient respectivement :

Obs. 1 : 0,70 mg/l.

Obs 2 : 0,63 mg/l.

Obs. 5 : 0,92 mg/l.

b. Résultats moyens : le malade n° 3 sortit progressivement du coma le lendemain, l'ammoniémie étant passée de 1 mg 40/litre à 0 mg 95 après la fin de la perfusion et à 0 mg 72 vingt-quatre heures après.

Malheureusement, les signes cliniques de neuro-toxicose réapparurent cinq jours après, cependant que l'ammoniémie atteignait 1 mg 20/l.

Le traitement fut repris et, malgré l'adjonction d'un gramme de Delta Cortisone par jour, resta cette fois inopérant. Le décès survint sans nouvelle phase d'amélioration clinique ni biologique.

c. Résultat nul : le traitement resta sans action sur le malade n° 4 qui mourut dans les trois heures suivant la perfusion et malgré une diminution minime mais sensible de l'ammoniémie (0 mg 88/l au lieu d'1 mg /l).

En résumé, il convient de noter que le coma hépatique reste, malgré les progrès de la thérapeutique, une complication gravissime de l'insuffisance hépatique globale.

La neuro-toxicose dite d'épuisement et qui correspond à une véritable mort du foie est, évidemment, au-dessus de toute ressource.

Aucun des cinq malades évoqués ici n'était parvenu à ce stade, mais leur état correspondait, dans l'ensemble, à une encéphalopathie sévère avec hyperammoniémie telle qu'elle s'améliore et guérit encore dans un nombre limité de cas.

Or, on a obtenu trois disparitions rapides du tableau clinique avec abaissement notable de l'ammoniémie et une amélioration clinique et biologique temporaire (suiv de rechute mortelle) chez quatre des cinq malades traités pour la première fois par l' α -cétooglutarate de L (+) ornithine.

Comme aucun des moyens thérapeutiques de routine mis en œuvre d'autre part ne peut suffire à amener de tels effets et ne peut expliquer un pourcentage aussi élevé de bons résultats, on peut conclure que ceux-ci sont à porter à l'actif du médicament selon l'invention.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet un médicament pour le traitement des intoxications ammoniacales, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes :

1^o Il contient, à titre de principe actif, de l' α -cétooglutarate neutre de L (+) ornithine;

2^o Le médicament est formulé pour l'administra-

[3.533 M]

— 4 —

tion quotidienne de 0,50 g à 20 g, de préférence 0,50 à 6 g, de principe actif;

3^o Le médicament est formulé en comprimés contenant 0,20 g à 0,50 g de principe actif associé aux excipients usuels;

4^o Le médicament est formulé en ampoules buvables contenant 0,20 g à 0,50 g de principe actif;

5^o Le médicament est formulé en ampoules de solution injectable contenant de 1 à 10 % de principe actif;

6^o Le médicament est formulé en flacons stériles de poudre lyophilisée à dissoudre extemporanément dans un sérum salin ou glucosé, pour perfusion veineuse.

Société dite :

LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS, Société ANONYME

Par procuration :

Cabinet LAVOIX

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Brevet français (B.S.M.) n° 70 CAM.*

Le présent avis a été établi après opposition des tiers.